

WEST

End of Result Set

☐ Generate Collection

L15: Entry 1 of 1 File: DWPI Nov 16, 1999

DERWENT-ACC-NO: 1994-044283  
DERWENT-WEEK: 200001  
COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Topical pharmaceutical and cosmetic compsns. esp. for acne treatment -  
Contain linoleic acid or deriv. and carrier to enhance skin penetration, esp.  
liposome such as phospholipid

INVENTOR: GAREISS, J; GHYCZY, M ; HAGER, J ; NISSEN-ZOUFAL, B ; WENDEL, A ;  
GAREIB, J ; NISSEN, H P

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE	CODE
RHONE POULENC RORER	RHON
RHONE POULENC RORER GMBH	RHON
RHONE-POULENC RORER GMBH	RHON

PRIORITY-DATA: 1993DE-4323174 (July 10, 1993), 1992DE-4225697 (August 4, 1992)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
ES 2136105 T3	November 16, 1999		000	A61K009/127
EP 582239 A1	February 9, 1994	G	025	A61K009/127
DE 4225697 A1	February 10, 1994		011	A61K031/685
WO 9403156 A1	February 17, 1994	G	052	A61K009/127
AU 9346973 A	March 3, 1994		000	A61K009/127
DE 4323174 A1	January 12, 1995		008	A61K031/20
CN 1084742 A	April 6, 1994		000	A61K031/20
DE 4225697 C2	July 27, 1995		009	A61K031/685
DE 4323174 C2	September 14, 1995		007	A61K031/20
JP 07509001 W	October 5, 1995		013	A61K031/20
EP 582239 B1	August 4, 1999	G	000	A61K009/127
DE 59309714 G	September 9, 1999		000	A61K009/127

DESIGNATED-STATES: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE AU BR CA  
CZ FI HU JP KP KR KZ NO NZ PL RO RU SK AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

CITED-DOCUMENTS:02Jnl.Ref; DE 4021082 ; EP 147741 ; FR 2649322 ; US 4830858 ; EP  
331489

APPLICATION-DATA:

BEST AVAILABLE COPY

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
ES 2136105T3	July 31, 1993	1993EP-0112323	
ES 2136105T3		EP 582239	Based on
EP 582239A1	July 31, 1993	1993EP-0112323	
DE 4225697A1	August 4, 1992	1992DE-4225697	
WO 9403156A1	August 2, 1993	1993WO-DE00682	
AU 9346973A	August 2, 1993	1993AU-0046973	
AU 9346973A		WO 9403156	Based on
DE 4323174A1	July 10, 1993	1993DE-4323174	
CN 1084742A	August 4, 1993	1993CN-0109572	
DE 4225697C2	August 4, 1992	1992DE-4225697	
DE 4323174C2	July 10, 1993	1993DE-4323174	
JP 07509001W	August 2, 1993	1993WO-DE00682	
JP 07509001W	August 2, 1993	1994JP-0504897	
JP 07509001W		WO 9403156	Based on
EP 582239B1	July 31, 1993	1993EP-0112323	
DE 59309714G	July 31, 1993	1993DE-0509714	
DE 59309714G	July 31, 1993	1993EP-0112323	
DE 59309714G		EP 582239	Based on

INT-CL (IPC): A61K 7/00; A61K 7/48; A61K 9/127; A61K 31/20; A61K 31/66; A61K 31/685; A61K 31/70; A61K 47/24

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 4225697C  
BASIC-ABSTRACT:

Topical pharmaceutical and cosmetic compsns. contain linoleic acid or deriv. as the active ingredient and a carrier for transporting the active ingredient into the skin.

Compsns. are used for the prophylaxis and treatment of impure skin (e.g. skin affected by pimples, pustules, urticaria or comedones), acne and acne-associated skin disorders, esp. acne cachecticorum, necroticans, varioliformis, picea, vulgaris, conglobata and juvenilis. Compsns. may contain other topical therapeutics, esp. erythromycin (e.g. 0.5-4 wt.%), tetracycline HCl (e.g. 1-5 wt.%), azelaic acid (e.g. 5-20 wt.%) and tretinoin (e.g. 0.025-0.1 wt.%). They may also contain conventional pH regulators, buffers, emulsifiers and thickeners. Compsns. guarantee rapid penetration of active ingredient through the skin barrier with rapid build-up of high concns. at the treatment site, resulting in quick and complete healing and, in contrast to prods. administered p.o. or by injection, with minimal side effects. E.g. treatment of severe and persistent acne takes 2-6 weeks, which is shorter than with conventional anti-acne agents.

ABSTRACTED-PUB-NO:

DE 4323174C

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

Use of a phospholipid mixt. (A) as active agent in a pharmaceutical compsn. is claimed for the topical treatment of acne. (A) comprises 70-100 wt.% 1,2-diacylglycero-3-phosphocholine (I) (contg. acyl residues where at least 60 wt.% of the residues are linoleic acid residues), and (A) makes up 5-30 wt.% of the compsn.

Pref. the acyl residues of (I) are 61-73 wt.% linoleic, 10-14 wt.% palmitic, 8-12 wt.% oleic, 4-6 wt.% linolenic, 3-5 wt.% stearic and 2 wt.% other fatty acid residues: and (A) contains 0-30 wt.% 1,2-diacylglycero-3-phosphate or its ethanolamine, inositol, serine or glycerol deriv.

ADVANTAGE - (A) is very effective and is free from side effects.

Topical pharmaceutical or cosmetic prpen. is claimed esp. for the prevention and treatment of acne and associated conditions. Prepn. contains linoleic acid

and/or its derivs., and 5-50 (15-30) wt.% of a carrier which is phospholipid. Pref. carrier contains 70-100 wt.% , 1,2-diacylglycerol-3-phosphocholine obtd. from sunflower or soya, as liposome.

ADVANTAGE - Prepn. is more effective.

EP 582239A

EP 582239B

Topical pharmaceutical and cosmetic compsns. contain linoleic acid or deriv. as the active ingredient and a carrier for transporting the active ingredient into the skin.

Compsns. are used for the prophylaxis and treatment of impure skin (e.g. skin affected by pimples, pustules, urticaria or comedones), acne and acne-associated skin disorders, esp. acne cachecticorum, necroticans, varioliformis, picea, vulgaris, conglobata and juvenilis. Compsns. may contain other topical therapeutics, esp. erythromycin (e.g. 0.5-4 wt.%), tetracycline HCl (e.g. 1-5 wt.%), azelaic acid (e.g. 5-20 wt.%) and tretinoin (e.g. 0.025-0.1 wt.%). They may also contain conventional pH regulators, buffers, emulsifiers and thickeners. Compsns. guarantee rapid penetration of active ingredient through the skin barrier with rapid build-up of high concns. at the treatment site, resulting in quick and complete healing and, in contrast to prods. administered p.o. or by injection, with minimal side effects. E.g. treatment of severe and persistent acne takes 2-6 weeks, which is shorter than with conventional anti-acne agents.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/3 Dwg.0/0 Dwg.0/0

TI TLE-TERMS: TOPICAL PHARMACEUTICAL COSMETIC COMPOSITION ACNE TREAT CONTAIN LINOLEIC ACID DERIVATIVE CARRY ENHANCE SKIN PENETRATE LIPOSOME PHOSPHOLIPID

DERWENT-CLASS: B05 D21 E11 E17

CPI-CODES: B10-C04E; B12-M02F; B12-M11F; B14-N17; B14-R01; D08-B09A; E10-C04H;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 \*01\*

Fragmentation Code

H7 H722 J0 J011 J1 J171 M225 M231 M262 M281

M320 M416 M781 M903 M904 M910 P943

Specific Compounds

00206U

Registry Numbers

1278P 1544S 1732U 1532P 1779P 0517U 0843U 1926S 1966S 1036U

0758U 1784U

Chemical Indexing M3 \*01\*

Fragmentation Code

H7 H722 J0 J011 J1 J171 M225 M231 M262 M281

M320 M416 M781 M903 M904 M910 P943

Specific Compounds

00206U

Registry Numbers

1278P 1544S 1732U 1532P 1779P 0517U 0843U 1926S 1966S 1036U

0758U 1784U

Chemical Indexing M6 \*02\*

Fragmentation Code

M903 P943 R112 R210

Registry Numbers

1278P 1544S 1732U 1532P 1779P 0517U 0843U 1926S 1966S 1036U

0758U 1784U

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0206U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1994-019760



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 43 23 174 C 2

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/20**  
A 61 K 9/127  
A 61 K 7/48

②① Aktenzeichen: P 43 23 174.8-41  
②② Anmeldetag: 10. 7. 93  
②③ Offenlegungstag: 12. 1. 95  
②④ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 14. 9. 95

DE 43 23 174 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:

Rhône-Poulenc Rorer GmbH, 50829 Köln, DE

⑦④ Vertreter:

Beines, U., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 41189  
Mönchengladbach

⑦② Erfinder:

Ghyczy, Miklós, Dr., 50993 Köln, DE; Gareiß,  
Johannes, 50767 Köln, DE; Hager, Jörg-Christian,  
50827 Köln, DE; Wendel, Armin, 50859 Köln, DE;  
Nissen-Zoufal, Brigitte, 53347 Alfter, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 38 29 899 C2  
DE 41 33 694 A1  
DE 40 22 815 A1  
DE 35 35 084 A1  
DE 33 25 130 A1

Antiseptika, Bd. II, Teil 3, Kap. 26, Long-chain fatty  
acids - in: »antibak-terielle, antifungielle und  
antivirale Antiseptik - ausgewählte Wirkstoffe«, Hrg.  
A. KRAMER u.a., G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1987,  
S. 246-264;

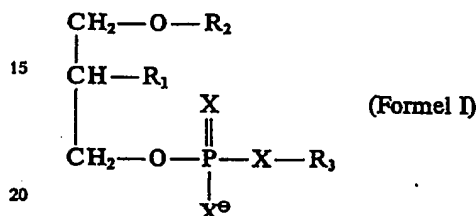
⑤④ Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung

DE 43 23 174 C 2

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Patentanspruchs 1.

- 5 Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitungen zur topischen Anwendung sind seit langem bekannt. In den üblichen Salben, Cremes, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, die in der Regel rein örtlich auf der Oberfläche des behandelten Hautbereiches wirken, sind auch solche Systeme bekannt, die ein Trägermaterial aufweisen, wobei das Trägermaterial sicherstellen soll, daß der in der Zubereitung enthaltene Wirkstoff in die Haut bzw. durch die Hautbarriere transportiert wird. So beschreibt beispielsweise die DE-PS 38 29 899 derartige pharmazeutische Zubereitungen, wobei hier als Wirkstoff Phospholipidderivate der nachfolgenden allgemeinen Formel (I) enthalten sind.



- In der Formel I bedeuten R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine niedrige aliphatische Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonyloxidgruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, ein Furanosyl- oder Pyranosylrest mit 4 bis etwa 50 Kohlenstoffatomen und insgesamt bis zu 10 glykosidisch verknüpfte Furanose- und/oder Pyranoseringe; R<sub>2</sub> eine aliphatische Alkylgruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen oder eine aliphatische Alkylcarbonylgruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen; X Sauerstoff, Schwefel oder die Iminogruppe; R<sub>3</sub> der Rest eines Aminoalkohols der allgemeinen Formel R<sub>4</sub>-N(R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>), wobei R<sub>4</sub> eine ggf. einen Carboxylrest tragende Alkylen-Brückengruppe mit 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe mit einem bis 4 Kohlenstoffatomen sind.

- Eine pharmazeutische Zubereitung zur topischen Behandlung von Hauterkrankungen ist aus der DE-OS 40 22 815 bekannt. Hierbei weist die bekannte Zubereitung als Wirkstoff eine  $\omega$ -3-Fettsäure, insbesondere Eicosapentaensäure auf, wobei in der DE-OS 40 22 815 herausgestellt ist, daß dieser Wirkstoff eine überraschend große Penetrationsfähigkeit besitzt, so daß die bekannte Zubereitung auf die Verwendung von penetra-

- 35 tionsfördernden Hilfsstoffen, gänzlich verzichten kann. Eine Zubereitung mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Patentanspruchs 1 ist in der DE-OS 33 25 130 beschrieben. Hierbei enthält die bekannte Zubereitung neben Linolsäure als Wirkstoff noch einen festen makromolekularen Träger, wobei dieser Träger als Depot für den Wirkstoff dient und sicherstellen soll, daß der Wirkstoff nur über einen längeren Zeitraum an die Hautoberfläche heran transportiert wird.

- Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur topischen Anwendung zur Verfügung zu stellen, die eine besonders hohe pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit besitzt.

- Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst.

- Die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur topischen Anwendung, die insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Akne und/oder der mit Akne verbundenen Begleiterkrankungen der Haut und/oder die insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von unreiner Haut eingesetzt wird, weist mindestens einen Wirkstoff auf der Basis von Linolsäure und/oder mindestens einen Wirkstoff auf der Basis von einem Linolsäurederivat auf. Desweiteren enthält die erfindungsgemäße Zubereitung ein Trägermaterial für den Transport des mindestens einen Wirkstoffes in die Haut, wobei die Zubereitung 5 Gew.-% bis 50 Gew.-%, insbesondere 15 Gew.-% bis 30 Gew.-%, eines phospholipidischen Trägermaterials, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, aufweist.

- Die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung weist eine Reihe von Vorteilen auf. So ist zunächst festzuhalten, daß eine derartige Zubereitung eine besonders hohe pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit, insbesondere auch bei Hauterkrankungen und vorzugsweise bei unreiner Haut, Akne und den damit verbundenen Begleiterscheinungen, besitzt, was darauf zurückgeführt wird, daß der in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltene Wirkstoff, d. h. die Linolsäure oder das mindestens eine Linolsäurederivat, sehr schnell in die Haut eindringt bzw. die Hautbarriere überwindet, so daß nach Auftragen der erfindungsgemäßen Zubereitung sehr schnell hohe Konzentrationen an Wirkstoff zu dem erkrankten Bereich gelangen. Bedingt dadurch, daß die erfindungsgemäße Zubereitung topisch, d. h. somit über die Haut, appliziert wird, sind die von der erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzung hervorgerufenen Nebenwirkungen minimal, was für solche bekannten Produkte nicht zutrifft, die beispielsweise oral oder durch Injektion appliziert werden. Auch zeigte sich überraschend, daß der in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitung enthaltene Wirkstoff Linolsäure und/oder ein entsprechendes Linolsäurederivat eine hohe pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit besitzt, insbesondere dann, wenn die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von unreiner Haut, Akne, Pickel, Pusteln, und/oder den damit verbundenen Begleiterschei-

nungen eingesetzt wird. So konnte beispielsweise festgestellt werden, daß bereits nach wenigen topischen Anwendungen der erfindungsgemäßen Zubereitung die auf der unreinen Haut vorhandenen Pickel, Quaddeln, Pusteln, Entzündungen oder Mitessern deutlich zurückgingen, so daß bereits nach wenigen Tagen der Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung eine reine, geschmeidige und glatte Haut resultierte. Auch bei Akne, insbesondere bei schwierigen und langanhaltenden Akne-Erkrankungen, ließ sich durch Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung innerhalb von relativ kurzen Behandlungszeiträumen, die abhängig von dem Erkrankungsgrad zwischen 2 Wochen und etwa 6 Wochen variierten, eine deutliche Besserung und in den überwiegenden Fällen eine anhaltende Heilung, erzielen, was im Vergleich mit herkömmlichen Akne-Mitteln nicht möglich war. Darüber hinaus wurde die mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitung behandelten Hautbereiche durch die Behandlung deutlich geschmeidiger und elastischer, was bei den behandelten Personen ein Eindruck von gesunder Haut hervorrief.

Eine erste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung sieht vor, daß die Zubereitung als phospholipidisches Trägermaterial Liposome aufweist. Hierbei werden unter dem Begriff Liposome im Sinne der vorliegenden Ausführungen solche Vesikel verstanden, die abhängig von ihrem jeweiligen Herstellungsverfahren unilamellare, oligolamellare, multilamellare Vesikel oder fusionierte Körper darstellen. Derartige Liposome besitzen eine Hohlkörperstruktur, wobei der Mantel des Hohlkörpers von einer Membran gebildet wird. Ihr Durchmesser variiert zwischen ca. 15 nm und 3500 nm, vorzugsweise zwischen 100 nm und 300 nm.

Ähnlich wie die biologischen Zellen können Liposome in ihren vesikulären Innenbereichen wasserlösliche Substanzen und/oder in ihrer Membran lipophile Substanzen speichern, wobei im Falle der erfindungsgemäßen Zubereitung die Linolsäure bzw. das Linolsäurederivat aufgrund seiner Lipophilie in den die Liposome bildenden phospholipidischen Membranen gespeichert ist.

Eine besonders geeignete Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sieht vor, daß die Liposome aus mindestens einem Phospholipid gebildet sind. Als Ausgangspunkt für derartige Phospholipide, die vorzugsweise ein Gemisch von Phospholipiden darstellen, dienen die natürlichen pflanzlichen oder tierischen Lecithine, aus denen durch Extraktion und anschließender Reinigung nach den an sich bekannten Verfahren derartige, die Liposome bildende Phospholipide gewonnen werden. Vorzugsweise werden diese Phospholipide bzw. Phospholipidgemische aus Eiern, Ölsaaten sowie Ölfrüchten, wie beispielsweise Kokosnuß, Kopra, Palmenkernen, Erdnüssen, Raps, Sonnenblumenkernen, Ölpalmen und/oder Oliven isoliert, und, wie bereits vorstehend erwähnt, nach entsprechender Reinigung und Konzentrierung zu den Liposomen verarbeitet.

Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung weist Liposome auf, die aus einem Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch gebildet werden, wobei das hierfür eingesetzte Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch nach den an sich bekannten Verfahren aus pflanzlichen Ausgangsmaterialien, insbesondere aus Sonnenblumen oder Soja-Bohnen, isoliert wird. Somit stellen diese Liposome die zuvor beschriebenen Vesikel dar, deren Membran aus pflanzlichen Phospholipid, insbesondere aus Sonnenblumen- oder Soja-Phospholipiden, besteht.

Insbesondere dann, wenn die erfindungsgemäße Zusammensetzung Liposome aufweist, die aus Soja-Phospholipiden gebildet werden, die eine Konzentration zwischen 70 Gew.-% und 100 Gew.-% 1,2-Diacylglycerol-3-Phosphocholin [(3-sn-Phosphatidyl)choline, Soja] enthalten, weist eine derartige erfindungsgemäße Zubereitung eine hervorragende pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit auf. Dies hängt damit zusammen, daß derartige, an Phosphocholin reiche und somit reproduzierbar herstellbare Liposome ein hohes Speichervermögen für Linolsäure und/oder Linolsäurederivate aufweisen, so daß sie dementsprechend auch reproduzierbar mit Linolsäure bzw. Linolsäurederivate beladen werden können. Dies wiederum hat zur Folge, daß beim Auftragen von gleichen Mengen der erfindungsgemäßen Zubereitung auf die Haut stets gleiche Mengen an Linolsäure bzw. Linolsäurederivaten aufgebracht und über ein derartiges phospholipidisches Trägermaterial in die Haut bzw. durch die Hautbarriere transportiert werden, was wiederum die Reproduzierbarkeit der durch die erfindungsgemäße Zubereitung erzielten Heilerfolge sicherstellt. Von daher wird eine derartige Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung insbesondere dann bevorzugt, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung im eingangs genannte Sinne zur pharmazeutischen oder kosmetischen Behandlung von unreiner Haut, Pickeln, Pusteln, Quaddeln, sowie Akne und deren Begleitscheinungen eingesetzt wird.

Bezüglich des Anteils an phospholipidischen Trägermaterial, das die erfindungsgemäße Zubereitung aufweist, ist allgemein festzuhalten, daß dieser Anteil so hoch sein muß, daß ein einwandfreier Transport der Zubereitung in die Haut bzw. durch die Hautbarriere sichergestellt ist. Konkret bedeutet dies, daß die erfindungsgemäße Zubereitung zwischen 5 Gew.-% und 50 Gew.-%, insbesondere zwischen 15 Gew.-% und 30 Gew.-%, phospholipidisches Trägermaterial aufweist, wobei sich die zuvor angegebenen prozentualen Gewichtsangaben auf die anwendungsfertige Zubereitung beziehen, wie dies bereits vorstehend dargelegt ist.

Um bei der topischen Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung die Aufnahme der Zubereitung durch die Haut zu erleichtern, besitzt die erfindungsgemäße Zubereitung vorzugsweise eine flüssige bis halbfeste Konsistenz, d. h. die erfindungsgemäße Zubereitung ist insbesondere als Gel oder Flüssigkeit formuliert. Eine derartige gelartige bzw. flüssige Formulierung der erfindungsgemäßen Zubereitung wird insbesondere dadurch erreicht, daß die erfindungsgemäße Zubereitung neben dem phospholipidischen Trägermaterial und dem Wirkstoff (Linolsäure und/oder Linolsäurederivat) Wasser und/oder ein nicht toxisches Lösungsmittel, insbesondere einen wasserlöslichen Alkohol, aufweist. Hierfür eignen sich insbesondere als wasserlöslicher Alkohol Ethanol, Propanol-1 und Propanol-2, und/oder Propylenglykol. Unter den Begriff Wasser fallen im Rahmen der vorliegenden Ausführungen alle wäßrigen Systeme, wie insbesondere gereinigtes Wasser, destilliertes Wasser, entioniertes Wasser sowie wäßrige Salzlösungen, vorzugsweise physiologische Kochsalzlösungen, oder Puffersysteme, vorzugsweise Phosphatpuffer.

Vorstehend ist im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Zubereitung dargelegt worden, daß die erfindungsgemäße Zubereitung Linolsäure und/oder mindestens ein Linolsäurederivat aufweist. Hierbei bestehen

grundsätzlich mehrere Möglichkeiten, um die erfindungsgemäße Zubereitung mit Linolsäure bzw. dem mindestens einen Linolsäurederivat zu versehen.

So sieht eine erste Möglichkeit vor, daß der Wirkstoff (Linolsäure und/oder Linolsäurederivat) physikalisch an das phospholipidische Trägermaterial gebunden ist. Werden als Trägermaterial beispielsweise die zuvor beschriebenen phospholipidischen Liposome verwendet, so ist vorzugsweise der Wirkstoff in die phospholipidische Membran, die als äußere Hülle die kugelförmigen Vesikel umschließt, eingelagert. Zusätzlich oder anstelle einer derartigen Einlagerung besteht desweiteren noch die Möglichkeit, daß der Wirkstoff als wäßrige Dispersion in den Vesikeln vorhanden ist.

Eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung sieht vor, daß hierbei die Linolsäure und/oder das Linolsäurederivat chemisch an das phospholipidische Trägermaterial gebunden ist. Eine derartige chemische Anbindung kann dadurch erreicht werden, daß das jeweilige Phospholipid mit der Linolsäure bzw. dem Linolsäurederivat acyliert ist, wobei bei Verwendung von 1,2-Diacylglycerol-3-Phosphocholin als phospholipidisches Trägermaterial zwischen der Acylierung mit Linolsäure in 1-Stellung, der Acylierung mit Linolsäure in 1- und 2-Stellung sowie der Acylierung mit Linolsäure in 2-Stellung zu unterscheiden ist.

Eine besonders hohe Wirksamkeit weisen solche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung auf, die als Trägermaterial ein mit Linolsäure bzw. einem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipid als Trägermaterial enthalten, wobei einem derartigen Phospholipid dann zusätzlich noch Linolsäure bzw. das mindestens eine Linolsäurederivat zugesetzt ist. Hierbei kann die Acylierung derart erfolgen, daß der Linolsäurerest bzw. der Rest des Linolsäurederivates chemisch in der 1-Stellung, in der 2-Stellung und/oder in der 1- und 2-Stellung an das Diacylglycerol-3-Phosphocholin (so z. B. Di-Linolyl-3-Phosphocholin) gebunden ist, wobei selbstverständlich auch Mischungen der zuvor genannten Verbindungen in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthalten sein können.

Bezüglich der Konzentration an Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat, die in der anwendungsfertigen Zubereitung enthalten ist, ist festzuhalten, daß diese Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 30 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 3 Gew.-% und 18 Gew.-%, variiert. Wird die erfindungsgemäße Zubereitung als kosmetische Zubereitung eingesetzt, weist eine derartige kosmetische Zubereitung die Linolsäure bzw. das Linolsäurederivat in Konzentrationen auf, die vorzugsweise zwischen 1 Gew.-% und 8 Gew.-%, variieren, während entsprechende pharmazeutische Zubereitungen Wirkstoffkonzentrationen enthalten, die insbesondere zwischen 15 Gew.-% und 30 Gew.-%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, variieren.

Wie bereits vorstehend ausgeführt, besitzt die erfindungsgemäße Zubereitung vorzugsweise eine gelartige oder flüssige Konsistenz.

Eine bevorzugte gelartige erfindungsgemäße Zubereitung weist dann zwischen 30 Gew.-% und 93 Gew.-% Wasser, 0 Gew.-% und 20 Gew.-% Lösungsmittel, 1 Gew.-% und 30 Gew.-% Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat und 5 Gew.-% und 50 Gew.-% phospholipidisches Trägermaterial auf.

Hierbei sind in einer derartig gelartigen und insbesondere auch liposomalen Zubereitung als Lösungsmittel insbesondere die vorstehend genannten Alkohole und/oder Wasser enthalten. Die gelartige Zubereitung besitzt zudem noch den Vorteil, daß sie in ihrer Anwendung einfach zu handhaben ist.

Eine typische flüssige Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung, die vorzugsweise eine liposomale Dispersion darstellt, weist zwischen

69 Gew.-% und 94 Gew.-% Wasser, 0 Gew.-% und 20 Gew.-% Lösungsmittel, 1 Gew.-% und 30 Gew.-% Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat und 5 Gew.-% und 30 Gew.-% phospholipidisches Trägermaterial auf.

Um bei der zuvor beschriebenen flüssigen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung eine lange Kaltbarkeit sicherzustellen, empfiehlt es sich, hier der Zubereitung Lösungsmittel zuzusetzen, insbesondere der Zubereitung die vorstehend genannten wasserlöslichen Alkohole zuzugeben. Die nur Wasser enthaltenden flüssigen Formulierungen sind dann vorzuziehen, wenn hiermit Patienten behandelt werden sollen, bei denen Lösungsmittel und insbesondere auch wasserlösliche Alkohole Hautirritationen hervorrufen. Dies trifft jedoch nur auf eine geringe Zahl von besonders empfindlichen Patienten zu.

Um die notwendige Sterilität bei solchen flüssigen Formulierungen der erfindungsgemäßen Zubereitung, die keine organischen Lösungsmittel und insbesondere auch keine Alkohole enthalten, sicherzustellen, sieht ein Weiterbildung dieser Ausführungsform vor, daß hierbei die flüssige Zubereitung in gasdichten Ampullen abgepackt ist. Hierbei weist dann die gasdichte Ampulle so viel von der flüssigen erfindungsgemäßen Zubereitung auf, die ausreicht, um die erfindungsgemäße Zubereitung einmalig anzuwenden.

Wie bereits vorstehend wiederholt ausgeführt ist, wird die erfindungsgemäße Zubereitung insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Akne und/oder den mit Akne verbundenen Begleiterkrankungen der Haut verwendet. Hier konnte überraschend festgestellt werden, daß die erfindungsgemäße Zubereitung bei Akne und/oder den mit Akne verbundenen Begleiterkrankungen der Haut sehr schnell zu einer vollständigen Heilung dieser Erkrankungen führte, ohne daß dabei unangenehme oder störende Nebenwirkungen auftraten.

Auch kann die erfindungsgemäße Zubereitung hervorragend zur Prophylaxe und/oder Therapie von unreiner Haut verwendet werden, wobei unter den Begriff unreine Haut insbesondere alle unerwünschten Hauterkrankungen und Hautreizungen, wie insbesondere Pickel, Pusteln, Quaddeln und/oder Mitesser, fallen.

Unter den Begriff Akne im Sinne der vorliegenden Ausführungen fallen alle Erkrankungen der Haut, bei denen eine Ausbildung von Komedonen, Papeln, Pusteln oder Abszessen erfolgt. Insbesondere gehören hierzu



Acne cachecticorum, Acne necroticans, Acne varioliformis, Acne picea, Acne vulgaris, Acne conglobata sowie Acne juvenilis.

Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäße Zubereitung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Für die Herstellung der Zusammensetzungen gemäß der Ausführungsbeispiele 1—6 wurden verschiedene Soja-Phospholipide eingesetzt. Hierbei wurde ein Soja-Phospholipid A und ein Soja-Phospholipid B verwendet, wobei das Phospholipid A als Hauptbestandteile  $76 \pm 3$  Gew.-% Phosphatidylcholin sowie  $3 \pm 3$  Gew.-% Lysophosphatidylcholin und das Phospholipid B als Hauptbestandteile  $93 \pm 3$  Gew.-% Phosphatidylcholin sowie  $3 \pm 3$  Gew.-% Lyso-Phosphatidylcholin enthielt.

#### Ausführungsbeispiel 1

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 729 Liter gereinigtem Wasser und 257 Liter Ethanol wurden 330 kg Soja-Phospholipid A, das 100 kg Linolsäure enthielt, aufgenommen. Nach Homogenisierung im Vakuum bei 300 mbar wurde der pH-Wert des entstandenen Gels auf  $6,5 \pm 1,5$  durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt.

Das entstandende transparente Gel hatte einen Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von 8,05 Gew.-%. Die Viskosität des Geles lag bei  $5000 \pm 3000$  mPa·s.

Mikrobiologisch entsprach das Gel den Reinheitsanforderungen der Kategorie 2 des DAB 10 für Fertigarzneimittel.

Bei sachgemäßer Lagerung, d. h. unter Luftausschluß und einer Lagertemperatur bis 25°C, war das Gel mindestens 24 Monate haltbar.

#### Ausführungsbeispiel 2

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 12 793 g gereinigtem Wasser und 3200 g Propylenglykol wurden 4 kg Soja-Phospholipid B, das 1,4 kg gebundene Linolsäure enthielt, aufgenommen. Nach Homogenisierung entstand ein gering transparentes weiches Gel mit einem Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von 7 Gew.-% und einem pH-Wert von  $6,5 \pm 1,5$ , wobei der pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war. Die Viskosität des Geles betrug 3000 bis 7000 mPa·s.

#### Ausführungsbeispiel 3

In 400 Liter gereinigtem Wasser wurden 45 kg Soja-Phospholipid A, das 15,7 kg Linolsäure enthielt, dispergiert. Hiernach wurde die Dispersion so lange homogenisiert, bis eine gleichmäßige Dispersion entstand. Nach Abfiltration wurde in Ampullen abgefüllt.

Die hierbei entstehende Dispersion mit einem Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von etwa 3,5 Gew.-% wies einen pH-Wert von  $6 \pm 1$  auf, was darin begründet ist, daß bei der Herstellung zur Einstellung des zuvor genannten pH-Wertes eine entsprechende Menge Natriumhydroxid der Dispersion zugesetzt wurde.

Die so hergestellte Dispersion war mehr als 24 Monate stabil.

#### Ausführungsbeispiel 4

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 401,4 Liter gereinigtem Wasser und 85 kg Ethanol, wurden 50 kg Phospholipid B, das 17,5 kg Linolsäure enthielt, dispergiert. Die hierbei entstehende trübe Dispersion hatte einen pH-Wert von  $6 \pm 1$ , wobei der pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war.

Der Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure betrug 3,5 Gew.-%.

#### Ausführungsbeispiel 5

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 401,4 kg gereinigtem Wasser und 85 kg Isopropanol, wurden 50 kg Phospholipid A, das 17,5 kg Linolsäure enthielt, dispergiert. Hierbei entstand eine trübe Dispersion, die einen pH-Wert von  $6 \pm 1$  aufwies, wobei der zuvor genannte pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war.

Der Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure betrug 3,5 Gew.-%.

#### Ausführungsbeispiel 6

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 12 793 g gereinigtem Wasser und 3200 g Propylenglykol, wurden 4 kg Soja-Phospholipid B, das 1,4 kg gebundene Linolsäure sowie 400 g freie Linolsäure enthielt, aufgenommen. Nach Homogenisierung entstand ein gering transparentes weiches Gel mit einem Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von 9 Gew.-% und einem pH-Wert von  $6,5 \pm 1,5$ , wobei der pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war. Die Viskosität des Geles betrug 3000 bis 7000 mPa·s.

Zum Nachweis der pharmazeutischen Wirksamkeit wurden zwei Präparationen, hergestellt nach Beispiel 3 und 6, an jeweils 13 juvenilen Probanden untersucht. Bis auf ihre unreine Haut, die Pickel, Pusteln und Akne aufwies, besaßen die Probanden eine gute Gesundheit.

Die Probanden wurden während der 8-wöchigen Behandlung täglich mit der Präparation behandelt und zwar

derartig, daß sie selbst den Inhalt einer Ampulle, die mit 5 ml der Präparation gemäß Ausführungsbeispiel 3 und 6 gefüllt war, auf die linke Gesichtshälfte auftrugen und dort leicht einrieben. Hierbei wurde so viel Präparation aufgetragen, wie sie von der Haut aufgenommen wurde.

Die rechte Gesichtshälfte blieb bei allen Probanden während des 8-wöchigen Behandlungszeitraumes unbehandelt.

Eine andere kosmetische und/oder pharmazeutische Behandlung war während der Versuchsperiode nicht erlaubt.

Es wurde zu Beginn der Behandlung sowie 2 Wochen, 4 Wochen, 6 Wochen und 8 Wochen nach Beginn der Behandlung eine Bewertung des Hautzustandes vorgenommen. Hierzu wurde zur Objektivierung die jeweils behandelten und nicht behandelten Gesichtsfächen mit einer Folie abgedeckt und von einem Prüfarzt auf dieser Folie die Komedonen und Effloreszenzen mit einem Stift markiert.

In der nachfolgenden Tabelle sind die jeweiligen Mittelwerte der Anzahl der Komedonen und Effloreszenzen angegeben.

Tabelle 1

Ergebnis der Behandlung mit der gemäß Ausführungsbeispiel 3 hergestellten Präparation

Zahl der Komedonen

Gesichtshälfte	W O C H E N				
	0	2	4	6	8
links	18,0	11,2	5,6	4,9	2,2
rechts	18,9	16,8	15,7	16,1	13,8

Zahl der Effloreszenzen

Gesichtshälfte	W O C H E N				
	0	2	4	6	8
links	15,2	7,1	3,2	2,4	1,1
rechts	15,4	14,7	13,5	13,5	13,2

Tabelle 2

Ergebnis der Behandlung mit der gemäß Ausführungsbeispiel 6 hergestellten Präparation

Zahl der Komedonen

Gesichtshälfte	W O C H E N				
	0	2	4	6	8
links	19,0	12,2	5,9	4,2	1,2
rechts	19,9	17,2	16,3	16,8	15,8

## Zahl der Effloreszenzen

	W O C H E N					
	0	2	4	6	8	
Gesichtshälfte						5
links	15,7	6,3	2,2	1,8	1,0	10
rechts	17,4	16,7	14,9	15,2	15,3	

Bei keinem der behandelten Probanden konnte im Verlauf der Behandlung und 6 Wochen danach eine Unverträglichkeit oder das Auftreten von Hautreizungen festgestellt werden. 15

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur topischen Anwendung, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Akne und/oder der mit Akne verbundenen Begleiterkrankungen der Haut und/oder unreiner Haut, wobei die Zubereitung mindestens einen Wirkstoff auf der Basis von Linolsäure und/oder mindestens einem Linolsäurederivat enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung desweiteren ein Trägermaterial für den Transport des mindestens einen Wirkstoffes in die Haut aufweist, wobei die Zubereitung 5 Gew.-% bis 50 Gew.-%, insbesondere 15 Gew.-% bis 30 Gew.-%, eines phospholipidischen Trägermaterials, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, enthält. 20
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Liposome aufweist, die von mindestens einem Phospholipid oder einem Gemisch von Phospholipiden gebildet sind. 25
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipid ein pflanzliches Phospholipid, insbesondere ein Sonnenblumen- oder Soja-Phospholipid, ist und vorzugsweise zwischen 70 Gew.-% und 100 Gew.-% 1,2-Diacylglycero-3-Phosphocholin aufweist. 30
4. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen wasserlöslichen Alkohol und/oder Wasser enthält.
5. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Linolsäure und/oder das mindestens eine Linolsäurederivat chemisch und/oder physikalisch an das Trägermaterial gebunden ist. 35
6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Wirkstoff neben der Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat des weiteren noch ein mit Linolsäure acyliertes Phospholipid aufweist.
7. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zwischen 1 Gew.-% und 30 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 3 Gew.-% und 18 Gew.-%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, an Linolsäure und/oder Linolsäurederivat aufweist. 40
8. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Gel ist und zwischen 30 Gew.-% und 93 Gew.-% Wasser, 0 Gew.-% und 20 Gew.-% Lösungsmittel, 1 Gew.-% und 30 Gew.-% Linolsäure und/oder Linolsäurederivat und 5 Gew.-% und 50 Gew.-% Phospholipid aufweist. 45
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein flüssiges System ist und zwischen 69 Gew.-% und 94 Gew.-% Wasser, 0 Gew.-% und 20 Gew.-% Lösungsmittel, 1 Gew.-% und 30 Gew.-% Linolsäure und/oder Linolsäurederivat und 5 Gew.-% und 30 Gew.-% Phospholipid enthält. 50
10. Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Lösungsmittel Wasser aufweist und in gasdichten Ampullen abgepackt ist. 55

65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**